

Déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa

Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency

Dinorah de la Caridad Oliva Venereo¹

Viñas Martínez AL² (Nombres del autor? -puse el anterior porque está al final del artículo-) *Ichi*

¹ Hospital General Docente "Enrique Cabrera". La Habana, Cuba.

² Hospital General Docente "Julio Trigo". La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: La presencia de ictericia en la práctica clínica generalmente hace sospechar problemas hepáticos o de vías biliares, siendo el íctero de causa hemolítica menos frecuente.

Objetivo: Presentar un caso de íctero hemolítico infrecuente.

Caso clínico: Paciente femenina de 47 años que presenta episodio de íctero hemolítico después de la ingestión de medicamentos. Los estudios de función hepáticos fueron normales. Se sospecha y diagnostica déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa variante electroforética A-.

Conclusiones: Ante la presencia de íctero deben sospecharse posibles causas no hepáticas, como el déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa.

Palabras clave: Ictericia; hemólisis; enzima glucosa 6 fosfato deshidrogenasa.

ABSTRACT

Introduction: The presence of jaundice in clinical practice usually causes suspicion of liver or bile duct problems, but hemolytic icterus is a less frequent cause.

Objective: To present a case of infrequent hemolytic icterus.

Clinical case: A 47-year-old female patient who presented an episode of hemolytic icterus after medication ingestion. Liver function studies were normal. Suspected and diagnosed glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency, electrophoretic variant A-.

Conclusions: In the presence of icterus, possible non-hepatic causes should be suspected, such as glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency.

Keywords: Jaundice; hemolysis; enzyme glucose 6 phosphate dehydrogenase.

INTRODUCCIÓN

La ictericia, coloración amarillenta de piel, mucosas y tejidos, es un trastorno frecuente en la práctica clínica y constituye un problema diagnóstico por las diferentes causas que la producen. Se evidencia cuando hay aumento de la bilirrubina sérica por encima de 3-4 mg/dL, cifra a partir de la cual el pigmento comienza a depositarse en los tejidos.¹ Entre 70 % y 80 % de la bilirrubina que se forma cada día procede de la degradación de la hemoglobina de los eritrocitos envejecidos, lo cual ocurre en las células retículo endoteliales del bazo y del hígado. La bilirrubina presente en el suero es el resultado de un equilibrio entre el paso a la sangre de la bilirrubina recién formada y la eliminación de este pigmento por el sistema hepatobiliar.²

La hiperbilirrubinemia puede entonces deberse a un trastorno en el metabolismo de la bilirrubina (formación excesiva por hemólisis, disminución de la captación o conjugación enzimática) los cuales son infrecuentes en la edad adulta; o a una enfermedad hepatobiliar (alteración en la excreción hepática, debido a regurgitación de la bilirrubina por los hepatocitos o los conductos biliares lesionados) cuyas causas son frecuentes.² Podemos decir que en la práctica clínica la ictericia representa un signo de hepatopatía o, con menos frecuencia, de un trastorno hemolítico. Nuestro objetivo fue presentar un caso con ictericia hemolítica en el cual se diagnostica déficit de enzima Glucosa-6-FosfatoDeshidrogenasa (G6FD) hecho no frecuente en la práctica clínica.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente femenina de 47 años, mestiza, que refirió haber presentado una infección urinaria (ITU) 10 días antes, para lo cual le indicaron tratamiento con Ácido Nalidíxico e Ibuprofeno. A los 3 días de iniciar este tratamiento comienza con dolor en parte superior derecha del abdomen, coloración amarilla de piel y mucosas e intenso decaimiento por lo cual se decide su ingreso.

APP de interés: Refirió como antecedentes haber presentado en la adolescencia un cuadro similar de íctero y anemia de corta duración, en relación con la ingestión de Cloranfenicol e Ibuprofeno, pero al resolver dicho cuadro no fue estudiada.

Al examen físico se constató:

Mucosas pálidas e ictéricas. Íctero flavínico.

Ruidos cardiacos rítmicos. FC: 104 latidos/min. TA: 120/70

Abdomen: hepatomegalia +/- 3 cm, superficie lisa, dolorosa a la palpación. Esplenomegalia palpable.

Resto del examen físico sin alteraciones.

Exámenes complementarios

Hematocrito: 020; leucos: $10,2 \times 10^9$ P: 0,78 L: 0,22

Conteo de reticulocitos: 15×10^3

Hierro sérico: 39 mmo/L

Eritrosedimentación: 160 mm/h

Glicemia: 3,9 mmol/L

TGP: 34 mmo/L TGO: 23 mmol/L

GGT: 42 mmol/L Fosfatasa alcalina: 112 mmo/L

Bilirrubina T: 56,6 mmol/L Bil- D: 16,8 mmol/L I: 39,8mmol/L

Proteínas totales: 71,4 mmol/L.

Coagulograma: normal

AgS Hepatitis B: no reactivo Anti VHC: no reactivo

VIH: no reactivo. Serología VDRL: no reactiva

Ultrasonido abdominal: Hepatomegalia global de 3 cm de ecogenicidad conservada, Bazo de 152 × 83 mm. Vías biliares de calibre normal, no litiasis.

Ante la sospecha clínica se solicitó determinación de actividad de la enzima Glucosa 6 Fosfato Deshidrogenasa, lo cual se realizó por la técnica enzimática espectrofotométrica mediante el equipo ELIMAT, disponible en el Departamento de Biología Celular y Molecular del Instituto de Hematología e Inmunología (IHI). Este estudio arrojó valores de G6FD de 1,92 UI/gHb, cifra inferior a los valores de referencia de dicha técnica (3,5- 7,5 UI/gHb).

Mediante el estudio electroforético realizado por la técnica en gel de almidón se determinó que se trataba de la variante A- de la enzima G6PD.

DISCUSIÓN

En este caso las evidencias clínicas y de laboratorio hicieron plantear un íctero de causa no hepática. La edad de la paciente sin pródromos de tipo infeccioso hizo descartar las hepatitis agudas, lo cual fue corroborado por los exámenes enzimáticos hepáticos: las cifras de transaminasas se encontraban en valores normales y los marcadores de Antígeno de superficie de Hepatitis B y Anti Virus de Hepatitis C fueron negativos. Se descartaron hepatopatías crónicas agudizadas como las hepatitis crónicas y la cirrosis hepática pues no existían estigmas de daño hepático crónico como telangiectasias, eritema palmar o ascitis.³ Las causas de íctero de tipo obstructivo cursan con prurito marcado, el íctero es generalmente progresivo y tiene complementarios que indican obstrucción de vías biliares, como son la elevación de la GGT, la fosfatasa alcalina y dilatación de vías biliares visualizado por ultrasonografía todo lo cual fue descartado en este caso.^{2,3}

La presencia de estudios hepáticos negativos, coincidiendo con anemia y ligera esplenomegalia conllevó al planteamiento que se trataba de un íctero hemolítico y motivó a la búsqueda de la causa del mismo.

El déficit de Glucosa 6 Fosfato Deshidrogenasa (G6PD) es la eritroenzimopatía más común en los seres humanos. Fue descrita por primera vez por Carlson y Fischer en negros norteamericanos, que tenían episodios de anemia hemolítica aguda después de la ingestión de primaquina.^{4,5}

La glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) es una enzima del citoplasma celular, cuya función principal es la prevención del daño oxidativo a las células al promover de eliminación de radicales libres. El eritrocito, desprovisto de núcleo y otras organelas, es incapaz de replicarse, sintetizar proteínas y realizar fosforilación oxidativa. Necesita preservar los grupos sulfhidrilos de numerosas proteínas y prevenir el daño oxidativo, para garantizar una supervivencia aproximada de 120 días y cumplir con su función principal de transporte de oxígeno.⁶ Para tal fin emplea diferentes vías metabólicas; entre ellas, la vía de las pentosas, cuya enzima clave es la G6FD. La enzima cataliza la entrada de glucosa-6-fosfato en la vía de las pentosas, produciendo Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reducido (NADPH). En el glóbulo rojo, este paso anaeróbico en el metabolismo de la glucosa es la única fuente de NADPH, el cual es requerido para la acción normal de la metahemoglobina-reductasa y el mantenimiento de un nivel adecuado de glutatión reducido. Los eritrocitos contienen concentraciones relativamente altas de glutatión reducido (tripéptido: g-glutamilcisteinilglicina), el cual protege de lesiones provocadas por agentes oxidantes como el anión superóxido (O_2^-), el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y el radical hidroxilo ($OH \cdot$), los cuales se producen de manera continua en los eritrocitos normales, a modo de productos accesorios de la oxidación de la hemoglobina por su carga de oxígeno.⁷ La glutatión-peroxidasa, enzima que remueve el peróxido del eritrocito transformándolo en agua, utiliza el glutatión reducido como sustrato, y dado que el NADPH es esencial para la reducción del glutatión, la eliminación de cada molécula de peróxido requiere de una molécula de NADPH. Así, al ser la G6FD esencial para que se produzca el NADPH, constituye un factor esencial en las cadenas de reacción que preservan al glóbulo rojo del peróxido de hidrógeno y los radicales libres del oxígeno durante situaciones de stress oxidativo.^{7,8}

La deficiencia enzimática, y en contacto con oxidantes, el hematíe no es capaz de revertir la reacción y se produce hemólisis, por lo que a este cuadro se le ha denominado hemólisis oxidativa.^{9,10}

A nivel mundial, alrededor de 400 millones de personas portan por lo menos un gen deficiente de G6PD.¹¹ En América Latina y el Caribe se reporta que existen alrededor de 75 mil casos con una prevalencia variable según los países, siendo Guyana Francesa, Surinam, algunas regiones de Venezuela, Colombia y Ecuador los de mayor prevalencia con cifras de superiores al 10 %.¹²

El déficit de G6FD es un desorden hereditario ligado al cromosoma X. El gen que codifica para esta enzima está localizado en un grupo de genes en el brazo distal del cromosoma X (locus q28).¹³

Las mutaciones en el gen de la G6PD determinan variantes con diferentes grados de actividad enzimática asociadas a una amplia gama de fenotipos bioquímicos y clínicos; y se han descubierto más de 400 variantes, las que son generalmente responsables de la diversidad en el cuadro clínico de esta enzimopatía. Las variantes genotípicas mejor conocidas son la G6PD mediterránea (G6PD B-) y la variante africana (G6PD A-). La deficiencia de G6PD A- es la mutación más habitual en africanos y afroamericanos, coincidiendo con la encontrada en nuestra paciente.¹⁴

La expresión clínica de la deficiencia de G6PD resulta de la interacción de las propiedades moleculares de cada variante de G6PD, con factores exógenos y posiblemente factores genéticos adicionales específicos para determinadas poblaciones.¹⁵

La deficiencia de G6PD se divide en cinco clases según la gravedad clínica y el grado de deficiencia enzimática. La clase I se caracteriza por una anemia hemolítica no esferocítica crónica (AHNEC) sin causa precipitante y una deficiencia grave de G6PD. En la clase II se produce una hemólisis intermitente y una deficiencia grave de G6PD. La clase III se caracteriza por hemólisis después del estrés oxidativo y una deficiencia leve de G6PD. Las clases II y III representan en conjunto más del 90 % de las variantes de G6PD. Las clases IV y V no producen sintomatología clínica.¹³

Los síndromes clínicos más relevantes de deficiencia de G6PD son:

- anemia hemolítica aguda (AHA),
- anemia hemolítica neonatal (AHN), en el recién nacido,
- anemia hemolítica crónica no esferocítica (AHCNE).

La AHA es la presentación clínica más llamativa de la deficiencia de G6PD con hemólisis intravascular aguda después de la exposición a estrés oxidativo. Entre los tipos de estrés oxidativo hay que citar: la ingestión de ciertos fármacos, la ingestión de habas o procesos infecciosos severos, siendo esta última la causa más común de la hemólisis. Se caracteriza por irritabilidad, fiebre, náuseas, dolor abdominal y diarreas. Se inicia desde horas hasta varios días después de haber sufrido un estrés oxidativo y finaliza cuando se han hemolizado todos los eritrocitos deficientes de G6PD, entre las 48 h tras la exposición al oxidante. Después aparece hemoglobinuria, ictericia y anemia.¹⁶

La hemólisis inducida por drogas clásicamente aparece luego de la ingestión de ciertos agentes, entre los que se señalan:⁷

- Antipalúdicos: como primaquina, pamaquina, cloroquina y quinina.
- Sulfamidas y sulfonas: sulfanilamida, sulfapiridina, sulfacetamida, salicilazosulfapiridina, sulfametoxazol, sulfadiazina, trimetroprima-sulfametoaxol y dapsona.
- Nitrofuranos como nitrofurantoina, furazolidona y nitrofurazona.
- Analgésicos: ácido acetilsalicílico y paracetamol.
- Otras drogas como ciprofloxacino, ácido nalidixico, cloranfenicol, análogos de la vitamina K, probenecid, azul de metileno, entre otros.

La infección es probablemente la causa más común de hemólisis en los pacientes con deficiencia de G6PD. La severidad y las consecuencias clínicas del hemólisis están influenciadas por numerosos factores que incluyen la administración simultánea de drogas oxidantes, los niveles de hemoglobina previos, la función hepática y la edad.^{17,18}

La presentación de cuadro de hemólisis aguda luego de la ingestión de habas, es conocido como Favismo y ha sido reconocida desde la antigüedad, presentando

los pacientes un cuadro clínico similar al inducido por fármacos, que se desencadena dentro de las 24 y 48 h siguientes a la ingesta de habas.¹³

Los pacientes afectados por déficit de G6FD también pueden desarrollar ictericia neonatal con kernicterus, la cual ocurre clásicamente entre los días 4 y 7 posnatales.¹⁹

CONCLUSIONES

Aunque no son frecuentes las causas de ictero hemolítico, debe sospecharse déficit de G6FD ante un paciente con antecedentes de ingestión de medicamentos, ictero, anemia, esplenomegalia y función hepática normal.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Berk P, Korenblat K. Aproximación al paciente con ictericia o alteraciones en las pruebas hepáticas. En: Tratado de Medicina Interna de Cecil y Golman. 24ª Ed. España: Elsevier. 2013. p. 960-70.
2. Herrero Santos JI. Ictericia y enfermedades de las vías biliares. En: Farreras/Rozman. Medicina Interna. XVII Ed. España: Elsevier; 2012. p. 250-7.
3. Wedemeyer H, Pawlotsky J. Hepatitis víricas agudas. En: Tratado de Medicina Interna de Cecil y Golman. 24ª Ed. España: Elsevier; 2013. p. 970-83.
4. Duncan R, Easman R. Hematología clínica. 9ª Ed. Madrid: Ed Paz-Montalvo; 1994. p. 227-36.
5. Fonseca D, Mateus H, Silva C, Contreras N, Restrepo C. Deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa Aspectos generales de la eritroenzimopatía más frecuente en el mundo. Acta Médica Colombiana. 2005;30(2):59-64. Disponible en: <http://redalyc.uaemex.mx/src/inicio/ArtPdfRed.jsp?iCve=163113344005>
6. Gallagher P. Anemias hemolíticas: defectos de la membrana y metabólicos del eritrocito. En: Tratado de Medicina Interna de Cecil y Golman. 24ª Ed. España: Elsevier. 2013. p. 1056-64.
7. Acosta Sánchez T, Núñez Daniel P, Suárez Luengo M. Anemia hemolítica por deficiencia de G6PD y estrés oxidativo. Rev Cubana Invest Bioméd. 2003 [citado 2017 Nov 05];22(3):186-191. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002003000300007&lng=es
8. Gómez-Manzo S, López-Velázquez G, García-Torres I, Hernández-Alcantara G, Méndez-Cruz ST, Marcial-Quino J, et al. Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa: De lo clínico a lo bioquímico. Acta Bioquím Clín Latinoam. 2014 [citado 2017 Nov 05];48(4):409-20. Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/pdf/abcl/v48n4/v48n4a03.pdf>

9. Herlax V, Vazquez R, Mate S, Bakás L. Eriptosis, la muerte suicida de eritrocitos: mecanismo y enfermedades asociadas. *Acta bioquím clín latinoam*. 2011 [citado 2013 Ene 20];45(2):287-96. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-29572011000200006&lng=es
10. Espinosa Santisteban L, Pérez Mejías A, Pérez Ramos A, Barber Fox MO. Glucose cellular metabolism and ammoniogenesis in the kidney. *Rev haban cienc méd*. 2012 [citado 2013 Ene 20];11(3):339-47. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2012000300004&lng=es
11. Vasquez-Bonilla W. O, Calix-Pineda D. F, Chavarria-Mejia J. D, Sandoval Yáñez L. F, Raudales-Martínez C. E. Deficiencia de Glucosa-6-Fosfato Deshidrogenasa: Revisión de la literatura. *Scientifica*. 2017 [citado 2017 Nov 10];15(1):31-4. Disponible en: http://www.revistasbolivianas.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1813-00542017000100009&lng=es
12. Monteiro Wuelton M, Val Fernando FA, Siqueira André M, Franca Gabriel P, Sampaio Vanderson S, Melo Gisely C, *et al*. G6PD deficiency in Latin America: systematic review on prevalence and variants. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*. 2014 [cited 2017 Nov 11];109(5):553-68. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762014000500553&lng=en
13. El déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD). El favismo. *Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia*. 2012 [cited 2015 Oct 29]. Disponible en: <http://eritropatologia.com/portal/wp-content/uploads/2012/05/AEHH-DG6PDH.pdf>.
14. Estrada del Cueto M, Herrera García M, Mayo de las Casas C, Pérez Diez de los Ríos G. Caracterización molecular de variantes de Glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PD) en la población cubana. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2008 [citado 2017 Nov 10];24(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892008000200006&lng=es
15. Eandi Eberle S, García Rosolen N, Urtasun C, Sciuccati G, Díaz L, Saviotto V, *et al*. Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa: Serie de casos clínicos. *Arch. argent. pediatr*. 2011 [citado 2017 Nov 10];109(4):354-6. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-00752011000400012&lng=es
16. Jaime-Fagundo J C, Arencibia-Núñez A, Gutiérrez-Díaz A, Ramón-Rodríguez L, Díaz-Durán C. Urgencias en Hematología: alteraciones metabólicas y leucocitarias. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2012 [citado 2013 Ene 20];28(1):3-21. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892012000100002&lng=es
17. Ramírez-Cheine J, Zarante I. Deficiencia de glucosa-6-fos-fato deshidrogenasa: situación actual, su relación con malaria y estrategias para calcular su prevalencia. *Universitas Médica*. 2009 [citado 2013 Ene 20];50(1):58-76. Disponible en: <http://www.redalyc.org/src/inicio/ArtPdfRed.jsp?iCve=231018725005>

18. Bello Gutiérrez P, Mohamed Dafa L. Déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa: revisión a propósito de un caso Rev Pediatr Aten Primaria. 2015 [citado 2017 Ene 20];17(68). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4321/S1139-76322015000500014>

19. Verdugo LP, Calvanese TM, Rodríguez VD, Cárcamo CC. Deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa en niños: Caso clínico. Rev Chil Pediatr. 2014 [citado 2017 Nov 05];85(1):74-9. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062014000100010&lng=es

Recibido: 18 de noviembre de 2017.

Aprobado: 29 de enero de 2018.

Dinorah de la Caridad Oliva Venereo. Hospital General Docente "Enrique Cabrera".
Dirección: calle 7 No. 9507 e/ 6 y 10. Altahabana. Boyeros. La Habana. Cuba.
Teléfono: 6441952.
Dirección electrónica: arturo.vinas@infomed.sld.cu